Über den 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Karl Auf dem Kampe

aus Hördinghausen

Tag der Promotion: 3. Juli 1939

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1939

1939

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

N 27

Referenten:

Dozent Dr. B. Reichert.

Professor Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEM LIEBEN VATER

und

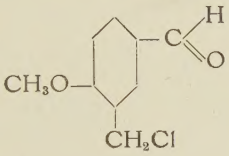
DEM ANDENKEN MEINER MUTTER GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550804_0097

Theoretischer Teil.

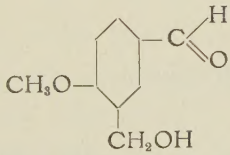
Der vor einiger Zeit von Quelet und Allard[1]) aus Anisaldehyd, Formaldehyd und Salzsäure dargestellte 3-Chlor-methyl-4-methoxybenzaldehyd



ist bisher nur wenig auf seine Reaktionsfähigkeit untersucht worden.

In der vorliegenden Dissertation ist diese Verbindung daher eingehender studiert worden und zwar besonders im Hinblick darauf, ob sich der Aldehyd zur Synthese von Arzneistoffen erfolgreich heranziehen lassen würde. Wie weiter unten näher ausgeführt werden wird, ist dies in der Tat der Fall.

Quelet und Allard hatten bereits dargetan, daß bei längerer Behandlung des 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyds mit Alkalikarbonat das Chloratom durch die Hydroxylgruppe ersetzt wird:

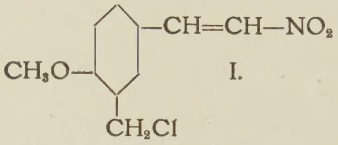


Die Ausbeuten an dem so zugänglichen Oxyaldehyd lassen indes zu wünschen übrig. Es konnte nunmehr gezeigt werden, daß sich dieser Aldehyd in ausgezeichneter Ausbeute erhalten läßt, wenn man den Austausch des Chloratoms durch Hydroxyl in saurem Medium durchführt.

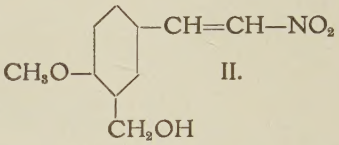
Sowohl der 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyd als auch der 3-Oxymethyl-4-methoxybenzaldehyd kondensieren sich mit Nitro-

[1]) Compt. rend. **205**, 238 [1937].

methan in alkalischer Lösung zu den entsprechenden ω-Nitrostyrolen I und II:



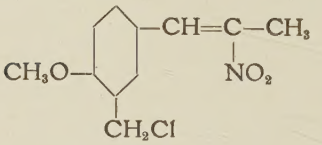
I.



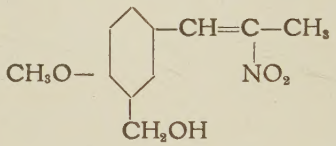
II.

Der Nitrokörper II liefert bei der Behandlung mit Azetanhydrid ein schön kristallisierendes Azetylderivat.

In analoger Weise läßt sich Nitroäthan mit dem Chlormethyl-anisaldehyd und Oxymethyl-anisaldehyd zu den Nitrokörpern III und IV umsetzen;



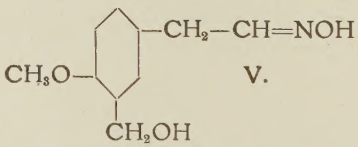
III.



IV.

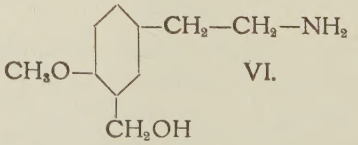
Das von Knoevenagel[2]) für derartige Reaktionen empfohlene Kondensationsmittel Aethylamin bewährte sich auch in diesen Fällen.

Unterwirft man das Nitrostyrol II der katalytischen Reduktion in Pyridin mit Palladium-Tierkohle als Katalysator[3]), so erhält man das Oxim V,



V.

welches durch weitere Reduktion in das entsprechende β-Aryläthylamin (VI) übergeht:



VI.

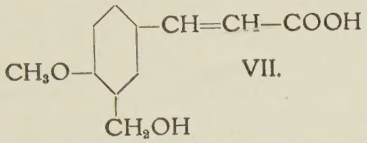
Die Reduktion des Oxims (V) zur Base (VI) läßt sich entweder auf katalytischem Wege mit Platin-Katalysator bei Gegenwart von

[2]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4502 [1904].
[3]) Arch. d. Pharm. 273, 265 [1935].

Oxalsäure[4]) durchführen[5]) oder mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung. Das ölige Aryläthylamin zieht begierig Kohlendioxyd an; zur Charakterisierung hat sich sein saures Oxalat als geeignet erwiesen.

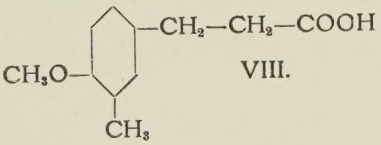
Weiterhin ist, ausgehend vom Oxymethyl-methoxybenzaldehyd, versucht worden, nach dem von K. H. Slotta[6]) bevorzugten Weg über die Acrylsäure zu der Base VI zu gelangen.

Die Einwirkung von Malonsäure auf den Oxymethylanisaldehyd in Pyridin liefert bei Gegenwart von Piperidin als Katalysator[7]) in glatter Reaktion die Säure VII:



VII.

Behandelt man den Körper VII mit katalytisch angeregtem Wasserstoff (Palladium-Tierkohle als Katalysator), so werden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen und man erhält statt der gesättigten Oxysäure eine alkalilösliche Verbindung, die nach den Analysendaten ein Sauerstoffatom weniger enthält als die zu erwartende Hydrozimtsäure. Der Einwirkung Säurechloriden gegenüber verhält sich der Körper refraktär. Hingegen läßt sich mit ätherischer Diazomethanlösung ein schön kristallisierender Ester isolieren. Man geht nicht fehl in der Annahme, daß der durch katalytische Reduktion aus der Säure VII entstehende Körper eine 3-Methyl-4-methoxyhydrozimtsäure (VIII) darstellt.



VIII.

Die an sich zunächst überraschende Tatsache, daß bei der katalytischen Reduktion der substituierten Zimtsäure VII auch der

---

[4]) Arch. d. Pharm. 273, 265 [1935].

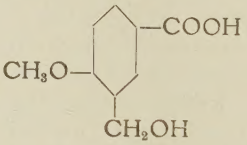
[5]) Bisweilen, namentlich wenn die Wasserstoffaufnahme bei der Hydrierung langsam erfolgt, bildet sich neben dem Oxalat der Base VI in geringer Menge ein hochmolekularer Körper, der aus dem Reaktionsgemisch durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser abgetrennt werden kann. Vermutlich handelt es sich bei der nicht näher untersuchten Verbindung um ein Hydroxylaminderivat (vgl. B. Reichert und W. Koch, Arch. d. Pharm. 273, 265 [1935].

[6]) K. H. Slotta, Grundriß der modernen Arzneistoffsynthese, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1931.

[7]) Journ. Chem. Soc. London 1929, 1448.

Sauerstoff der primären Alkoholgruppe durch Wasserstoff substituiert wird, ist neuerdings an einem analogen Beispiel von Zelinsky, Packendorf und Leder-Packendorf[8]) sowie von Straus und Grindel[9]) beobachtet worden. Diese Forscher konnten nämlich zeigen, daß Benzylalkohol sich mittels eines besonders präparierten Platin-Palladium-Katalysators in Toluol überführen läßt. Ungeklärt bleibt indessen der oben mitgeteilte Untersuchungsbefund, daß bei der katalytischen Reduktion des Oxims V mit Platinoxyd als Katalysator in oxalsaurem Alkohol die alkoholische Hydroxylgruppe unverändert bleibt[10]).

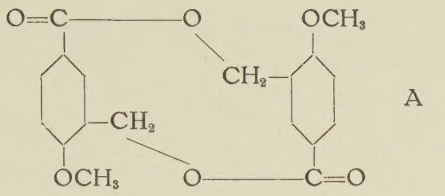
In weiteren Versuchen ist das Verhalten des 3-Chlor-methyl-4-methoxybenzaldehyds und des 3-Oxymethyl-4-methoxybenzaldehyds Oxydationsmitteln gegenüber eingehend studiert worden, in der Absicht, die Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe zu oxydieren. Als Oxydationsmittel wurde zunächst die in ähnlichen Fällen oft bewährte verdünnte Salpetersäure verwendet[11]). Hierbei konnte in guter Ausbeute eine Verbindung erhalten werden, die jedoch nicht die erwartete Säure



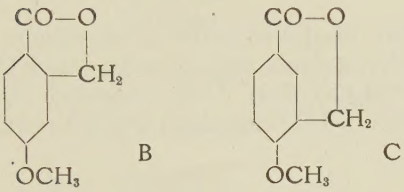
darstellte. Die Konstitutionsermittlung hat gewisse Schwierigkeiten verursacht. Eine Säure konnte nicht vorliegen, da sich der Körper nicht in Alkalikarbonatlösungen löste. Auf Grund der bei den Elementaranalysen erhaltenen Ergebnisse standen anfänglich für die Konstitution des Körpers die Verbindungen A, B und C zur Diskussion:

---

[8]) Chem. Zentralbl. 1934 I, 2422.
[9]) Chem. Zentralbl. 1924 IV, 2249.
[10]) Das Intaktbleiben der —CH_2OH-Gruppe bei der katalytischen Reduktion des Nitrokörpers II in Pyridin (Palladium-Tierkohle als Katalysator) erfährt durch die Betrachtungen, welche B. Reichert vor einiger Zeit über die katalytische Reduktion von ω-Nitrostyrolen angestellt hat (Habil.-Schrift Berlin 1936) eine zwanglose Deutung.
[11]) Houben-Weyl, Die Methoden der organischen Chemie, G. Thieme, Leipzig 1929, Bd. II, 29.

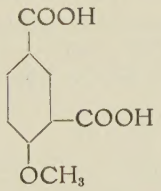


A



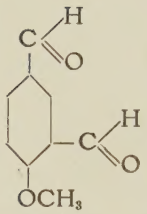
B C

Der Körper A scheidet nach den bei der Molekulargewichtsbestimmung erhaltenen Befunden aus. Seine Entstehung ist auch unter den Bedingungen der Reaktion kaum zu erwarten. Die starke hydrolysierende Wirkung der verdünnten Salpetersäure dürfte eine so vollständige doppelte Veresterung unter Bildung eines 12-Ringes im wässrigen Medium kaum zulassen. Auch ist eine Laktidbildung für α-Oxysäuren und nicht für δ-Oxysäuren charakteristisch. Eine intramolekulare Wanderung der Oxymethylgruppe in die ortho-Stellung und nachfolgende Laktonisierung gemäß Formel B mußte ebenfalls ausgeschlossen werden, da der Körper bei der weiteren Oxydation in alkalischem Medium in glatter Reaktion p-Methoxy-iso-phthalsäure (X) lieferte:



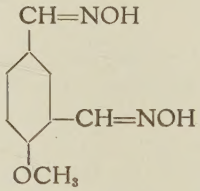
X.

Für den bei der Oxydation des Oxymethyl-methoxybenzaldehyds mit verdünnter Salpetersäure erhaltenen Körper blieb somit nur noch das Lakton C übrig. Aber auch die des meta-Ringschlusses wegen wenig wahrscheinliche Formulierung C wird dem Verhalten der Verbindung nicht gerecht. Das weitere Studium hat schließlich den Befund ergeben, daß das Oxydationsprodukt den Charakter eines Dialdehyds IX besitzt:



IX.

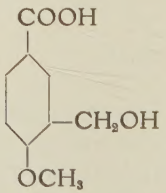
Diese Tatsache erscheint recht merkwürdig, zumal bekannt ist, daß die Aldehydgruppe weit leichter einer Oxydation zugänglich ist als der —CH_2OH-Rest. Daß tatsächlich ein Dialdehyd vorliegt, hat sich durch die Bildung eines schön kristallisierenden Dioxims (XI)



XI.

dartun lassen. Auch durch Oxydation des 3-Oxymethyl-4-methoxybenzaldehyds mit Chromsäure ist der Dialdehyd IX zugänglich.

Nachdem sich die Oxydation des 3-Oxymethyl-anisaldehyds zur entsprechenden substituierten Anissäure in saurem Medium somit als nicht durchführbar erwies, ist versucht worden, durch Einwirkung von Oxydationsmitteln in alkalischer Lösung zum Ziele zu kommen. Dabei wurde gefunden, daß die angestrebte Reaktion bei Verwendung von alkalischer Silberlösung [12]) als Oxydationsmittel gelingt. Hierbei erhält man unter Intaktbleiben der primären Alkoholgruppe die Säure XII:



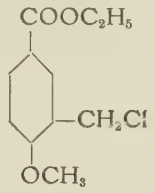
XII.

Zur Darstellung größerer Mengen der Verbindung XII befriedigte indessen das geschilderte Verfahren nicht. Nach mühevollen Vorversuchen war es schließlich möglich, durch Behandlung des 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyds mit Hydroperoxyd in alka-

[12]) Compt. rend. **149**, 39 [1909].

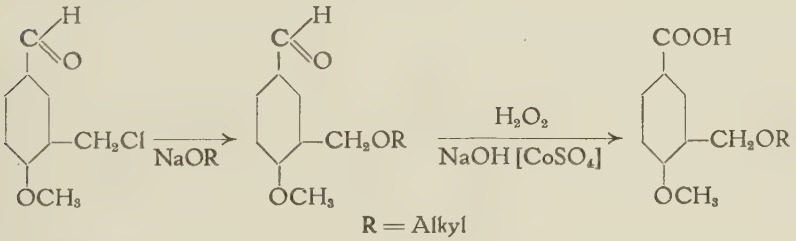
lischer Lösung bei Gegenwart von Katalysatoren die Säure XII in guter Ausbeute zu erhalten. Als Katalysatoren eignen sich die Salze des zweiwertigen Kobalts, Mangans und Eisens vortrefflich.

Bei der Einwirkung von äthylalkoholischer Salzsäure auf die Verbindung XII bildet sich unter Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Chlor der Ester XIII:



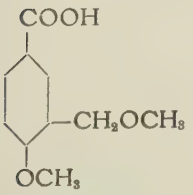
XIII.

Wie eingangs dargelegt, sollte festgestellt werden, ob sich der 3-Chlormethyl-anisaldehyd und der 3-Oxymethylanisaldehyd zur Synthese von Arzneistoffen heranziehen lassen würden. Im folgenden wird über derartige Versuche berichtet werden, die in der Absicht, Substanzen mit lokalanästhetischer Wirkung zu synthetisieren, durchgeführt worden sind. Als Ausgangsstoffe dienten die gemäß nachstehendem Formelschema gut zugänglichen Carbonsäuren:

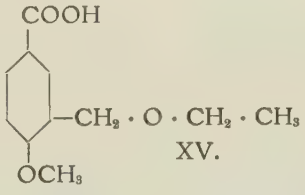


R = Alkyl

Praktisch wurden folgende in der Literatur noch nicht beschriebene Säuren (XIV; XV; XVI; XVII) erhalten [13]):

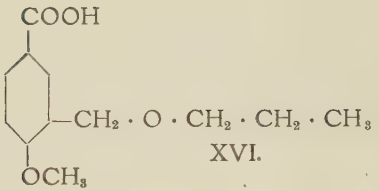


XIV.

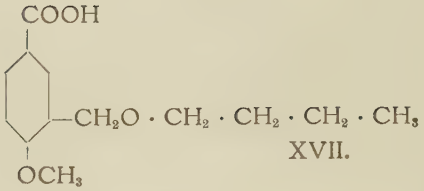


XV.

[13]) Auf die Reindarstellung der als Zwischenprodukte der Reaktion entstehenden Aldehyde (s. Formelschema) ist verzichtet worden.

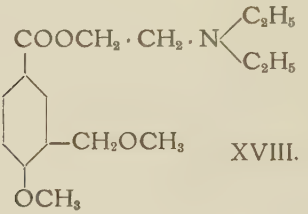


XVI.

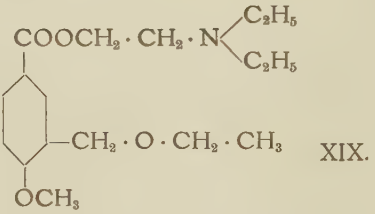


XVII.

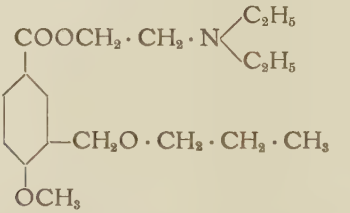
In Analogie zu dem bekannten synthetischen Lokalanästhetikum Novocain sind die Säuren XIV, XV und XVI über ihre Chloride mit Diäthylamino-äthanol in die entsprechenden Ester übergeführt worden. Die hierbei gut zugänglichen salzsauren Salze der Ester XVIII, XIX und XX



XVIII.



XIX.



XX.

bilden schön kristallisierende Verbindungen von stark lokalanästhetischer Wirkung (Zungenprobe).

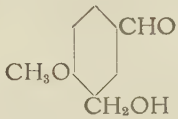
Wie die pharmakologische Prüfung, die vorerst mit dem Körper XVIII durchgeführt wurde [14]), ergeben hat, zeigt das salzsaure Salz bei gleicher Reizwirkung und Giftigkeit auch denselben lokalanästhetischen Effekt wie das Novocain. Nach der Zungenprobe zu urteilen, dürfte die lokalanästhetische Wirkung von den höheren Homolgen (XIX und XX) noch übertroffen werden.

---

[14]) Die pharmakologische Prüfung wurde von der Firma P. Beiersdorf & Co. A.-G., Hamburg, durchgeführt. Der Firma sei auch an dieser Stelle hierfür bestens gedankt.

Praktischer Teil.

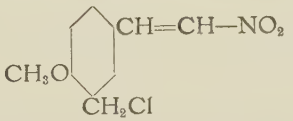
3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd.



Die Darstellung dieses, von Quelet und Allard[15]) durch 20-stündiges Erhitzen von 3-Chlor-methyl-4-methoxy-benzaldehyd mit Kaliumcarbonatlösung erhaltenen Aldehyds läßt sich erheblich abkürzen, wenn die Verseifung der Chlormethylgruppe in saurem Medium vorgenommen wird. Gleichzeitig wird hierbei die Ausbeute von 49% d. Th. auf 78% gesteigert.

Zur Darstellung des 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds versetzt man 10 g 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd (Rohprodukt) mit 200 ccm 5%iger Schwefelsäure und erhitzt auf dem Wasserbade. Hierbei geht der 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd allmählich in Lösung. Nach 2 Stunden filtriert man von dem noch vorhandenen geringen Rückstand ab und setzt zur Kristallisation beiseite. Aus Wasser umgelöst, erscheint der Oxyaldehyd in farblosen, langen Nadeln, die in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bei 50—51° schmelzen.

1-(3'-Chlormethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitro-äthylen (I).



9,2 g (1/20 Mol.) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in 15 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 3,3 g Nitromethan versetzt. Unter mechanischem Rühren läßt man ein Gemisch aus 6,0 g 50%iger Kalilauge und 12 ccm Alkohol hinzutropfen und hält während der Kondensation die Temperatur möglichst um 0°. Nachdem die alkoholische Kalilauge hinzugefügt ist, gießt man das Reaktions-

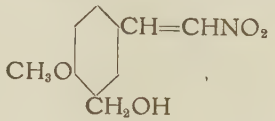
[15]) Compt. rend. **205**, 238 [1937].

produkt nach dem Verdünnen mit kaltem Wasser unter ständigem Umrühren in eisgekühlte, überschüssige 10%ige Salzsäure. Der sofort abgeschiedene gelbe Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Aus Methylalkohol umkristallisiert, erhält man den Nitrokörper in schönen, grüngelben Nadeln vom Schmelzpunkt 118°. Die Ausbeute beträgt 10,0 g = 88% d. Theorie.

4,795 mg Sbst.: 9,335 mg CO_2, 1,960 mg H_2O.
21,730 mg Sbst.: 1,159 ccm N (18°, 747 mm)
15,467 mg Sbst.: 9,975 mg AgCl
$C_{10}H_{10}O_3NCl$ (227,5):

Ber.: C 52,75 H 4,43 N 6,16 Cl 15,59
Gef.: C 53,1 H 4,6 N 6,2 Cl 15,9.

1-(3'-Oxymethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitro-äthylen (II).



8,3 g (1/20 Mol.) des nach obigem Verfahren dargestellten 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds löst man in 15 ccm absol. Alkohol und fügt der Lösung 3,3 g Nitromethan hinzu. Nachdem die Mischung auf 0° abgekühlt ist, kondensiert man unter ständigem Rühren durch langsames Zutropfenlassen eines Gemisches aus 6,0 g 50%iger Kalilauge und 12 ccm Alkohol. Nunmehr wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und in eiskalte, überschüssige Salzsäure gegeben, wobei das 3-Oxymethyl-4-methoxy-ω-nitrostyrol (II) als gelber Niederschlag ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umlösen aus Wasser, erhält man gelbe verfilzte Nadeln. Der Nitrokörper schmilzt bei 104—105°.

5,027 mg Sbst.: 10,585 mg CO_2, 2,440 mg H_2O.
3,139 mg Sbst.: 0,186 ccm N (25°, 753 mm)
$C_{10}H_{11}O_4N$ (209,1):

Ber.: C 57,39 H 5,30 N 6,70.
Gef.: C 57,4 H 5,4 N 6,7 .

Acetylverbindung: 0,52 g (1/400 Mol.) 1-(3'-Oxymethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitro-äthylen (II) werden in 5 ccm Pyridin kalt gelöst und mit 0,7 g frisch destillierten Essigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Stehenlassen des Ansatzes über Nacht gießt man in überschüssige verdünnte Schwefelsäure, wobei der Ester als bald erstarrendes Öl anfällt. Aus Methanol umgelöst, erscheint

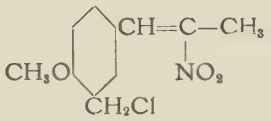
die Acetylverbindung in schönen, grüngelben Nadeln, die bei 131—132° schmelzen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

5,109 mg Sbst.: 10,790 mg CO_2, 2,460 mg H_2O.

$C_{12}H_{13}O_5N$ (251,11):

Ber.: C 57,34 H 5,22.
Gef.: C 57,6 H 5,4 .

1-(3'-Chlormethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitro-propylen (1,2) (III).



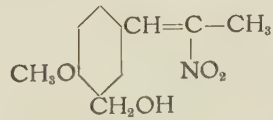
1,84 g (1/100 Mol.) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in 0,75 g Nitroäthan unter schwachem Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 2 Tropfen wasserfreiem Äthylamin läßt man den Ansatz 14 Tage im Eisschrank stehen. Das nach dieser Zeit ölig ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird schließlich durch anhaltendes Reiben mit einem Glasstab und durch Unterkühlen kristallin. Nach dem Durcharbeiten mit wenig Methanol saugt man scharf ab und wäscht die Kristalle mit wenig eiskaltem Methanol. Aus Alkohol umgelöst, bildet der Körper gelbgrüne, derbe Prismen vom Schmelzpunkt 80°. Die Ausbeute beträgt 1,5 g = 62% d. Th.

5,412 mg Sbst.: 10,855 mg CO_2, 2,410 mg H_2O.
11,489 mg Sbst.: 6,705 mg AgCl.

$C_{11}H_{12}O_3NCl$ (241,56):

Ber.: C 54,64 H 5,01 Cl 14,68.
Gef.: C 54,7 H 5,0 Cl 14,4 .

1-(3'-Oxymethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitro-propylen (1,2) (IV).



1,66 g (1/100 Mol.) 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden mit 0,75 g Nitroäthan und 2 Tropfen wasserfreiem Äthylamin versetzt. Schon nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur tritt Kondensation unter Wasserabscheidung ein. Zur Beendigung der Reaktion läßt man anschließend 10 Tage im Eisschrank stehen.

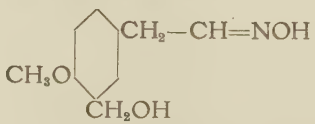
Das nach dieser Zeit ausgeschiedene dickflüssige Öl wird durch Anreiben mit wenig Methanol zum Zerfall gebracht. Nach kurzem Stehenlassen im Eis saugt man scharf ab und wäscht die Kristalle mehrmals mit wenig eiskaltem Methanol aus. Aus Wasser umgelöst, erhält man den Nitrokörper in langen, büscheligen, gelben Naden vom Schmp. 90°.

4,839 mg Sbst.: 10,505 mg CO_2, 2,680 mg H_2O.
2,971 mg Sbst.: 0,161 ccm N (23°, 742 mm).

$C_{11}H_{13}O_4N$ (233,11):

Ber.: C 59,16 H 5,87 N 6,28.
Gef.: C 59,2 H 6,2 N 6,1 .

Oxim des (3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-acetaldehyds (V).



5,25 g (1/40 Mol.) 1-(3'-Oxymethyl-4'-methoxy-phenyl)-2-nitroäthylen (II) werden in der ausreichenden Menge Pyridin gelöst und mit 0,2 g 10%iger Palladium-Tierkohle bei einer Temperatur von 55° katalytisch hydriert. Nachdem innerhalb kurzer Zeit zwei Mol. Wasserstoff aufgenommen sind, filtriert man vom Katalysator ab und läßt das Filtrat in überschüssige, eiskalte verdünnte Schwefelsäure eintropfen, wobei sich das Oxim ölig abscheidet. Nunmehr extrahiert man mehrfach mit Äther, trocknet die vereinigten ätherischen Lösungen über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittelab. Das so erhaltene Rohoxim läßt sich durch Umlösen aus Wasser reinigen. Dabei erhält man den Körper in farblosen Würfeln vom Schmp. 119—120°.

4,921 mg Sbst.: 11,160 mg CO_2, 2,970 mg H_2O.
2,879 mg Sbst.: 0,179 ccm N (24°, 742 mm).

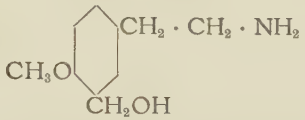
$C_{10}H_{13}O_3N$ (195,11):

Ber.: C 61,50 H 6,72 N 7,18.
Gef.: C 61,87 H 6,75 N 7,0 .

Ein für die Weiterverarbeitung (s. u.) genügend reines Oxim erhält man in besserer Ausbeute, wenn man nach Beendigung der katalytischen Hydrierung vom Katalysator abfiltriert und das Pyridin sogleich im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion ver-

setzt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt schmilzt gegen 110°.

Reduktion des (3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-acetaldoxims (V) zum β-(3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-äthylamin (VI).



Die Reduktion des Oxims (V) zur Base (VI) läßt sich nach 2 Verfahren gut durchführen:

1. 0.98 g (1/200 Mol) Oxim des 3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl-acetaldehyds (V) werden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 0.73 g Oxalsäure in 10 ccm absol. Alkohol mit 0,04 g Platinoxyd als Katalysator bei Raumtemperatur hydriert [16]). Nachdem etwa zwei Drittel der erforderlichen Wasserstoffmenge innerhalb kurzer Zeit aufgenommen sind, verläuft die weitere Reduktion träge. Gegen Ende der Hydrierung hat sich fast das gesamte Material als farbloses Oxalat unlöslich abgeschieden. Es wird vom Lösungsmittel abfiltriert und abgesaugt. Das so erhaltene saure Oxalat des β-(3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-äthylamins wird in absol. Methanol aufgenommen und durch Filtration vom Katalysator getrennt. Bei vorsichtigem Ätherzusatz zur methylalkoholischen Lösung fällt das Oxalat in farblosen glänzenden Blättchen vom Schmp. 147—148° aus. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 0,4 g.

4,804 mg Sbst.: 9,335 mg CO_2, 2,680 mg H_2O.

$C_{12}H_{17}O_6N$ (271,13):

Ber.: C 53,12 H 6,32.
Gef.: C 53,01 H 6,24.

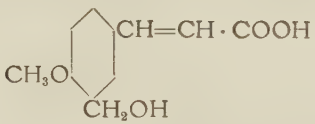
2. 2.0 g Rohoxim des (3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-acetaldehyds (V) werden in 20 ccm Alkohol gelöst. In diese Lösung trägt man nach Zusatz von 20 ccm Eisessig unter mechanischem Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden 150,0 g 3%iges Natriumamalgam in kleinen Anteilen ein [17]). Das gegen Ende der Reduktion ausgeschiedene Natriumacetat wird durch Zusatz von wenig Wasser wieder in Lösung gebracht. Nunmehr äthert man die essigsaure Lösung zur Entfernung nicht basischer Anteile zwei-

[16]) Reichert und Koch, Arch. d. Pharm. **273**, 265 [1935].
[17]) Rosenmund und Späth, Monatsh. Chem. **40**, 134 [1919].

mal aus. Hierauf setzt man das Amin unter guter Kühlung durch vorsichtigen Zusatz von 50%iger Kalilauge in Freiheit. Nachdem man die Base in Äther aufgenommen hat, trocknet man die ätherische Lösung über Natriumsulfat und versetzt die filtrierte Ätherlösung mit einer Lösung von 2,5 g Oxalsäure in etwa 200 ccm absol. Äther. Nach dem Stehenlassen über Nacht saugt man den ausgeschiedenen Niederschlag ab und wäscht mit Äther nach. Das so erhältliche saure Oxalat des β-(3-Oxymethyl-4-methoxy-phenyl)-äthylamins wird aus einem Gemisch von absolutem Methanol mit Äther umgelöst. Es schmilzt dann bei 147—148° und zeigt mit dem nach vorstehend beschriebenen Verfahren dargestellten Salz keine Schmelzpunktsdepression.

4,649 mg Sbst.: 9,035 mg CO_2, 2,650 mg H_2O.
2,904 mg Sbst.: 0,129 ccm N (24°, 767 mm).
$C_{12}H_{17}O_6N$ (271,13):
Ber.: C 53,12 H 6,32 N 5,17.
Gef.: C 53,02 H 6,38 N 5,15.

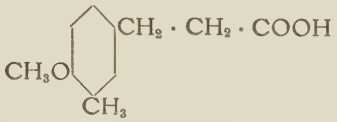
3-Oxymethyl-4-methoxy-zimtsäure (VII).



Ein Gemisch aus 4,2 g (1/40 Mol) 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd, 3,2 g Malonsäure und 6,0 g Pyridin wird mit 3 Tropfen Piperidin versetzt und $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Zur Vervollständigung der Kohlensäureabspaltung wird anschließend noch 10 Minuten auf dem Drahtnetz zum Sieden erwärmt. Hierauf wird das Pyridin im Vakuum entfernt. Es bleibt eine farblose Masse zurück, die mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt wird. Man saugt hierauf den entstandenen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser nach. Die so erhaltene 3-Oxy-methyl-4-methoxy-zimtsäure ist leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt sie bei 190—191°. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 2 g.

5,042 mg Sbst.: 11,750 mg CO_2, 2,610 mg H_2O.
$C_{11}H_{12}O_4$ (208,09):
Ber.: C 63,43 H 5,81.
Gef.: C 63,6 H 5,8 .

Katalytische Hydrierung der 3-Oxymethyl-4-methoxy-zimtsäure zur 3-Methyl-4-methoxy-hydrozimtsäure (VIII).



0,52 g (1/400 Mol) 3-Oxymethyl-4-methoxy-zimtsäure (VII) werden in der notwendigen Menge 80%igem Methanol gelöst und mit 0,5 g 1%iger Palladium-Tierkohle als Katalysator bei einer Temperatur von 35° hydriert. Innerhalb 30 Minuten werden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, worauf ein ziemlich reines Produkt zurückbleibt. Aus Wasser umgelöst, erscheint die Säure in glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 98—99°. Die Ausbeute an reinem Material beträgt 0,3 g.

4,918 mg Sbst.: 12,240 mg CO_2, 3,180 mg H_2O.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194,11):

Ber.: C 68,04 H 7,22.
Gef.: C 67,9 H 7,2 .

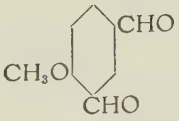
Methylester: Zur Darstellung des Methylesters der 3-Methyl-4-methoxy-hydrozimtsäure löst man die Säure (VIII) in Äther und versetzt in kleinen Anteilen mit einer absolut ätherischen Diazomethanlösung, bis eine Gasentwicklung nicht mehr zu beobachten ist. Nach 24 stündigem Stehen der schwach gelb gefärbten Lösung wird das Lösungsmittel abgedampft. Der ölige Rückstand wird mit Petroläther zum Zerfall gebracht. Aus Petroläther umkristallisiert, erhält man den Ester in farblosen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 45°. Die Ausbeute beträgt 50% d. Th.

4,756 mg Sbst.: 12,035 mg CO_2, 3,310 mg H_2O.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,12):

Ber.: C 69,20 H 7,75
Gef.: C 69,03 H 7,79.

p-Methoxy-iso-phthalaldehyd (IX).



Die Bildung dieses Dialdehyds aus dem 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd bezw. 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd kann nach folgendem Verfahren durchgeführt werden:

1. 2,0 g 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden mit 40 ccm 5%iger Salpetersäure versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbade unter häufigem Schütteln erhitzt. Unter schwacher Gelbfärbung tritt alsbald Lösung ein. Nach beendeter Oxydation wird die Lösung filtriert. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Wasser erhält man den Dialdehyd in schönen, langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 123—124°. Die Ausbeute beträgt 1,5 g.

5,193 mg Sbst.: 12,505 mg CO_2, 2,300 mg H_2O.
3,589 mg Sbst.: 5,010 mg AgJ.

$C_9H_8O_3$ (164,06):

Ber.: C 65,83 H 4,91 OCH_3 18,91.
Gef.: C 65,72 H 4,96 OCH_3 18,5 .

Molekulargewichtsbestimmung nach R a s t :

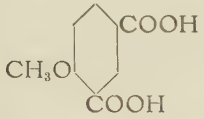
I. 0,0141 g Sbst., 0,1524 g Campher, Δ t 22°.
II. 0,0077 g Sbst., 0,1144 g Campher, Δ t 16°.

Ber.: 164,06 Gef.: 168,2; 168,3.

2. Auch durch Chromsäureoxydation läßt sich der p-Methoxy-iso-phthalaldehyd in analoger Weise erhalten. Zu diesem Zwecke werden 0,83 g (1/200 Mol) 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd mit einer Lösung von 0,5 g Natriumdichromat in 24 ccm 15%iger Schwefelsäure versetzt und das Gemisch auf dem Wasserbade unter häufigem Schütteln erwärmt, wobei unter Grünfärbung fast klare Lösung eintritt. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich der p-Methoxy-iso-phthalaldehyd ab. Nach gründlichem Waschen mit Wasser und Umlösen aus heißem Wasser zeigt der Körper mit dem auf vorstehend beschriebenen Wege erhaltenen Dialdehyd keine Schmelzpunktsdepression.

3. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des p-Methoxy-iso-phthalaldehyds kann weiterhin der 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd dienen: 1,0 g 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd versetzt man mit 20 ccm 5%iger Salpetersäure und erwärmt unter Schütteln 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbade. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich der p-Methoxy-iso-phthaldehyd beim Erkalten alsbald kristallin ab. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umgelöst. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 123°.

Oxydation des p-Methoxy-iso-phthalaldehyds zur p-Methoxy-iso-phthalsäure (X).



0,82 g (1/200 Mol) p-Methoxy-iso-phthalaldehyd (IX) werden mit 50 ccm 5%iger Kaliumpermanganatlösung versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, wobei unter Abscheidung von Braunstein die Permanganatfarbe allmählich verschwindet. Zum Schluß der Oxydation wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, vom geringen Rückstand abfiltriert und das mattgelbe Filtrat nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die sich absetzende p-Methoxy-iso-phthalsäure wird abgesaugt und zweimal aus Wasser umgelöst. Der Körper bildet rosettenförmig angeordnete farblose Nadeln, die in Übereinstimmung mit den Literaturangaben [18]) bei 273° schmelzen.

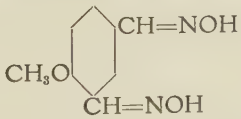
4,852 mg Sbst.: 9,810 mg CO_2, 1,820 mg H_2O.

$C_9H_8O_5$ (196,06):

Ber.: C 55,09 H 4,11.
Gef.: C 55,16 H 4,20.

Die p-Methoty-iso-phthalsäure läßt sich auch in analoger Weise erhalten, wenn man die 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XII) der Einwirkung 32%iger heißer Salpetersäure unterwirft. Beim Erkalten kristallisiert die Dicarbonsäure (X) vom Schmp. 273° aus dem Ansatz aus.

Dioxim des p-Methoxy-iso-phthalaldehyds (XI).



0,3 g p-Methoxy-iso-phthalaldehyd (IX) werden mit einer Auflösung von 1,6 g salzsaurem Hydroxylamin in 10 ccm Pyridin acht Stunden auf dem Wasserbade erhitzt [19]). Nach dem Erkalten versetzt man die klare Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion. Das anfallende Pro-

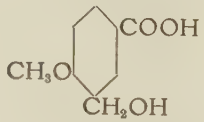
[18]) Compt. rend. **205**, 238 [1937].
[19]) Meisenheimer und Mahler, Liebigs Ann. **508**, 191 [1934].

dukt wird in Äther aufgenommen, und der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Hierbei erhält man das Dioxim in schwach gelb gefärbten dünnen Nadeln vom Schmp. 170—172°.

5,299 mg Sbst.: 10,830 mg CO_2, 2,480 mg H_2O.
2,890 mg Sbst.: 0,365 ccm N (22,5°, 759 mm).
$C_9H_{10}O_3N_2$ (194,10):

Ber.: C 55,64 H 5,19 N 14,44.
Gef.: C 55,77 H 5,24 N 14,57.

3-Oxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XII).



Die Säure kann entweder durch Oxydation des 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds mit Silberoxyd [20]) oder durch verseifende Oxydation des 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyds mit Hydroperoxyd in alkalischer Lösung erhalten werden. Zur Darstellung aus dem 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden 4,98 g (3/100 Mol) des Aldehyds in einem Gemisch von 100 ccm Wasser und 25 ccm Alkohol gelöst und mit 10,7 g Silbernitrat, in wenig Wasser gelöst versetzt. Nunmehr läßt man unter mechanischem Rühren im Laufe von 2 Stunden bei Raumtemperatur 100 ccm n-Kalilauge zutropfen. Zur Vervollständigung der Oxydation setzt man das Rühren noch einige Stunden fort. Zwecks Entfernung unveränderten Aldehyds wird die alkalische Lösung zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf wird der in der wässrigen Phase gelöste Äther auf dem Wasserbade verjagt, die Lösung filtriert und nach dem Erkalten verdünnte Salpetersäure bis zur kongosauren Reaktion zugegeben. Die dabei ausfallende Säure bildet, aus Wasser umgelöst, schöne farblose Nadeln vom Schmp. 218°.

4,957 mg Sbst.: 10,810 mg CO_2, 2,470 mg H_2O.
$C_9H_{10}O_4$ (182,08):

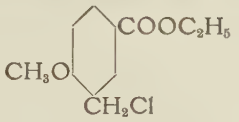
Ber.: C 59,31 H 5,54.
Gef.: C 59,5 H 5,6 .

Zur Darstellung der Säure XII aus dem 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden 9,2 g (1/20 Mol) des Aldehyds in 270 ccm Wasser suspendiert und 30 ccm 15%ige Natronlauge sowie

[20]) Delépine und Bonnet, Compt. rend. **149**, 39 [1909].

25 ccm 30%iges Hydroperoxyd hinzugefügt. Man schüttelt das Gemisch kräftig durch und fügt einen Tropfen einer 10%ig. Kobaltsulfatlösung hinzu, worauf die Reaktion sofort lebhaft einsetzt. Nachdem sie bei Raumtemperatur unter häufigem Umschwenken abgeklungen ist, erhitzt man noch einige Zeit auf dem Wasserbade, wobei zur Vervollständigung der Oxydation in kleinen Portionen nach und nach abermals insgesamt 25 ccm 30%iges Hydroperoxyd hinzugegeben werden. Nunmehr wird der Ansatz filtriert und aus dem Filtrat durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion die 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzoesäure ausgefällt. Nach dem Umlösen aus Wasser erhält man die Säure in farblosen bei 218° schmelzenden Nadeln.

Äthylester der 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzoesäure (XIII).



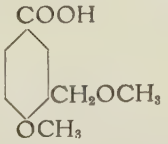
0,3 g 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XII) werden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. In die eisgekühlte Lösung leitet man 1 g trockenes Salzsäuregas ein und erhitzt anschließend 2 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß. Nunmehr verdampft man den größten Teil des Alkohols auf dem Wasserbade und versetzt den Ansatz mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Hierbei kristallisiert der Äthylester der 3-Chlor-methyl-4-methoxy-benzoesäure alsbald in derben Prismen aus. Nach dem Umlösen aus verdünntem Alkohol schmilzt die Verbindung bei 80—81°.

3,220 mg Sbst.: 6,815 mg CO_2, 1,660 mg H_2O.

$C_{11}H_{13}O_3Cl$ (228,6):

Ber.: C 57,74 H 5,73.
Gef.: C 57,74 H 5,77.

3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XIV).



12,25 g (1/15 Mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in einer Auflösung von 1,6 g Natrium in 100 ccm absol. Metha-

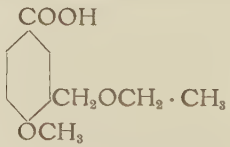
nol gelöst. Nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wird vom ausgeschiedenen Kochsalz abgesaugt, der überschüssige Methylalkohol im Vakuum verdampft und der aus unreinem 3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd bestehende Rückstand ohne besondere Reinigung der alkalischen Hydroperoxyd-Oxydation unterworfen. Zu diesem Zwecke wird der 3-Methoxymethyl-4-methoxybenzaldehyd (10 g) in einem Gemisch bestehend aus 300 ccm Wasser, 40 ccm 15%iger Natronlauge und 30 ccm 30%igen Hydroperoxyds suspendiert und der Ansatz mit einem Tropfen einer 10%igen Kobaltsulfatlösung versetzt, worauf bereits in der Kälte lebhafte Reaktion eintritt. Nach ihrem Abklingen wird die Oxydation unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade in der Wärme zu Ende geführt, wobei noch 30 ccm Perhydrol in kleinen Anteilen zugesetzt werden. Nach dem Abkühlen der Lösung filtriert man vom geringen Rückstand ab und säuert das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure an. Die hierbei sich ausscheidende 3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XII) wird nach kurzem Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus einem Liter Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Prismen vom Schmelzpunkt 178°. Die Ausbeute beträgt 8,0 g.

4,485 mg Sbst.: 10,075 mg CO_2, 2,590 mg H_2O.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,1):

Ber.: C 61,20 H 6,17.
Gef.: C 61,26 H 6,46.

3-Äthoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XV).



12,25 g (1/15 Mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in einer Auflösung von 1,6 g Natrium in 70 ccm absol. Äthanol gelöst und etwa 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Es wird sodann vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Der so erhaltene 3-Äthoxy-methyl-4-methoxy-benzaldehyd stellt ein schwach gefärbtes dickes Öl dar. Er kann ohne besondere Reinigung sogleich zur Säure oxydiert werden.

Zu diesem Zwecke wird das ölige Rohprodukt mit 300 ccm Wasser, 40 ccm offizineller Natronlauge, 30 ccm Perhydrol und nach gutem Umschwenken mit 2 Tropfen einer 10%igen Kobaltsulfatlösung als Katalysator versetzt. Nachdem die alsbald eintretende

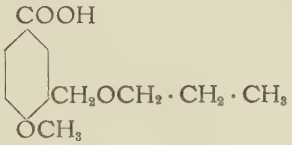
Sauerstoffentwicklung sich gemäßigt hat, wird die Oxydation des Aldehyds durch Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Unter häufigem Umschütteln setzt man noch 30 ccm 30%iges Wasserstoffsuperoxyd in kleinen Anteilen zu. Im Verlauf von $1^1/_2$ Stunden ist die Operation beendet. Nunmehr wird vom geringen Rückstand abfiltriert und die klare Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht, wobei sich die 3-Äthoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XV) kristallin abscheidet. Sie wird nach kurzem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Säure kristallisiert aus verdünntem Alkohol in langen Nadeln vom Schmelzpunkt 148°. Die Ausbeute beträgt 6 g.

4,890 mg Sbst.: 11,295 mg CO_2, 2,880 mg H_2O.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,11):

Ber.: C 62,82 H 6,71.
Gef.: C 63,0 H 6,6 .

3-Propoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XVI).



6,13 g (1/30 Mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in einer Auflösung von 0,8 g Natrium in 50 ccm absol. Propanol gelöst. Nach $^1/_2$-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade hat sich das Kochsalz abgeschieden. Es wird abfiltriert und der überschüssige Propylalkohol im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende 3-Propoxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd stellt ein gelblich gefärbtes dickes Öl dar. Dieses Öl wird ohne weitere Reinigung durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd im alkalischen Medium in die entsprechende Säure übergeführt. Zu diesem Zwecke suspendiert man den Rückstand (7 g) in einem Gemisch aus 150 ccm Wasser, 15 ccm 15%iger Natronlauge und 15 ccm 30%igen Hydroperoxyds und versetzt anschließend mit 2 Tropfen einer 10%igen Kobaltsulfatlösung. Die bereits bei Raumtemperatur lebhaft einsetzende Oxydation führt man durch Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende, indem unter häufigem Umschütteln noch weitere 15 ccm Perhydrol in kleinen Anteilen hinzugefügt werden. Nach beendeter Oxydation wird vom ungelösten Rückstand abfiltriert und aus der erkalteten Lösung die 3-Propoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure durch vorsichtige Zugabe verdünnter Schwefelsäure

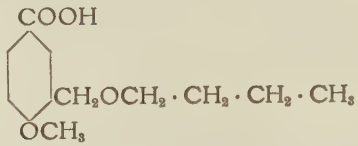
ausgefällt. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, erscheint die Säure in Plättchen vom Schmp. 121°.

5,076 mg Sbst.: 11,985 mg CO_2, 3,200 mg H_2O.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,13):

Ber.: C 64,25 H 7,19.
Gef.: C 64,4 H 7,1 .

3-Butoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XVII).



12,25 g (1/15 Mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in einer Auflösung von 1,6 g Natrium in 70 ccm absol. n-Butanol etwa $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Man filtriert vom Kochsalz ab und verdampft den überschüssigen Alkohol im Vakuum. Der als Rückstand erhaltene 3-Butoxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd stellt bei Raumtemperatur ein dickes Öl dar. Zwecks Überführung in die entsprechende 3-Butoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure kann er ohne besondere Reinigung der alkalischen Oxydation mittels Hydroperoxyd unterworfen werden. Zu diesem Zwecke versetzt man den erhaltenen Rückstand mit 270 ccm Wasser, 30 ccm 15%iger Natronlauge und 30 ccm Perhydrol und fügt 2 Tropfen einer 10%igen Kobaltlösung als Katalysator hinzu. Nachdem die Reaktion bei Raumtemperatur unter häufigem Umschütteln des Gemisches abgeklungen ist, vervollständigt man die Oxydation durch Erwärmen auf dem Wasserbade, wobei nach und nach noch insgesamt 30 ccm 30%iges Hydroperoxyd eingetragen wird. Nach beendeter Oxydation wird, wie mehrfach vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Die in mäßiger Ausbeute anfallende Säure schmilzt nach dem Umlösen aus verdünntem Alkohol bei 115—116°.

4,564 mg Sbst.: 11,000 mg CO_2, 3,090 mg H_2O.

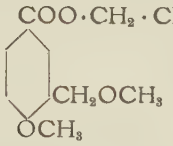
$C_{13}H_{18}O_4$ (238,14):

Ber.: C 65,51 H 7,62.
Gef.: C 65,75 H 7,58.

β-N-Diäthylaminoäthylester von 3-Alkoxymethyl-4-methoxybenzoesäuren.

Die Darstellung der β-N-Diäthylaminoäthylester der 3-Alkoxymethyl-4-methoxy-benzoesäuren erfolgt über die entsprechenden Säurechloride. Die Säurechloride sind fest; sie sind in den unten beschriebenen Versuchen ohne weitere Reinigung durch Umsetzung mit β-Diäthylaminoäthylalkohol in die entsprechenden Ester der 3-Alkoxymethyl-4-methoxy-benzoesäuren übergeführt worden.

Salzsaures Salz des β-N-Diäthylaminoäthylesters der 3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XVIII).



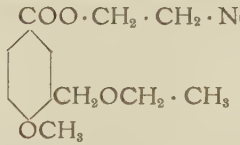
2,0 g im Vakuum über P_2O_5 getrocknete 3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XIV) werden in 20 ccm Benzol suspendiert und mit 3,0 g Thionylchlorid versetzt. Man erwärmt das Gemisch unter häufigem Schütteln so lange auf dem mäßig warmen Wasserbade, bis sich die Säure völlig gelöst hat. Nunmehr werden überschüssiges Thionylchlorid und Benzol im Vakuum entfernt. Darauf löst man das zurückbleibende fast farblose feste Säurechlorid zwecks Darstellung des Aminoäthanolesters in etwa 6 ccm Benzol, filtriert und läßt das Filtrat langsam unter Eiskühlung und gutem Rühren in 0,4 g β-Diäthylaminoäthanol eintropfen. Nach dem Stehenlassen über Nacht ist die Veresterung beendet. Zur Aufarbeitung versetzt man mit etwas Wasser, macht mit Natriumkarbonat alkalisch und nimmt den Ester durch mehrmaliges Ausschütteln in Äther auf. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet, mit wenig absolutem Alkohol versetzt und vorsichtig mit einer absolut alkoholischen Chlorwasserstofflösung gefällt. Das salzsaure Salz des Aminoaethanolesters (XVIII) bildet nach dem Umlösen aus einem Gemisch von absol. Alkohol und Äther schöne glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 141°.

4,820 mg Sbst.: 10,200 mg CO_2, 3,470 mg H_2O.

$C_{16}H_{26}O_4NCl$ (331,68):

Ber.: C 57,89 H 7,90.
Gef.: C 57,74 H 8,06.

Salzsaures Salz des β-N-Diaethylaminoäthylesters der 3-Äthoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XIX).



1,0 g 3-Aethoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XV) werden in 10 ccm Benzol suspendiert und mit 2,0 g Thionylchlorid versetzt. Durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade wird in 20 Minuten klare Lösung und vollständige Säurechloridbildung erzielt. Nunmehr entfernt man das überschüssige Thionylchlorid und Benzol im Vakuum und erhält so das Chlorid der 3-Äthoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure als schwach gefärbte feste Masse, die zur Veresterung ohne besondere Reinigung Verwendung finden kann.

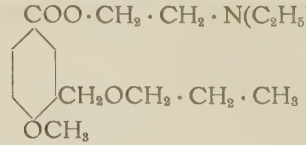
Zu diesem Zweck wird das rohe Säurechlorid in wenig Benzol gelöst, die Lösung filtriert und tropfenweise unter guter Kühlung und ständigem Umrühren zu 2,0 g β-N-Diaethyl-aminoaethanol gegeben. Die Veresterung ist nach 24stündigem Stehen vollständig. Zur Aufarbeitung macht man mit verdünnter Natriumkarbonatlösung alkalisch und nimmt den Ester mit Äther auf. Die ätherische Lösung wird sodann über Natriumsulfat getrocknet und mit einigen ccm absolutem Alkohol versetzt. Man neutralisiert die Lösung durch vorsichtigen Zusatz absolut alkoholischer Salzsäure und fällt das Salz mit Äther aus. Nunmehr saugt man den Körper ab und wäscht mit Äther aus. Das so erhaltene salzsaure Salz des β-N-Diäthylamino-äthanolesters der 3-Äthoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure wird in absolutem Methanol gelöst und mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt, worauf nach einiger Zeit Kristallisation eintritt. Auch aus Essigester läßt sich das Salz gut umlösen. Der Schmelzpunkt liegt bei 148°.

5,470 mg Sbst.: 11,770 mg CO_2, 4,030 mg H_2O.

$C_{17}H_{28}O_4NCl$ (345,68):

Ber.: C 59,01 H 8,16.
Gef.: C 58,71 H 8,24.

Salzsaures Salz des β-N-Diäthylaminoäthylesters der 3-Propoxymethyl-4-methoxybenzoesäure (XX).



2,0 g 3-Propoxymethyl-4-methoxy-benzoesäure (XVI) werden in 20 ccm Benzol suspendiert und mit 4,0 g Thionylchlorid auf mäßig warmem Wasserbade bis zur klaren Lösung erhitzt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Benzols und Thionylchlorids im Vakuum erhält man das Säurechlorid als fast farblose feste Masse. Zur Überführung in den β-N-Diäthylaminoäthanolester wird der Rückstand ohne besondere Reinigung in wenig Benzol gelöst. Nach dem Filtrieren läßt man die Lösung unter Kühlung in 4,0 g β-N-Diäthylaminoäthanol eintropfen. Zur Vervollständigung der Veresterung bleibt der Ansatz über Nacht stehen. Die Aufarbeitung findet in der gleichen Weise statt, wie beim Ester XVIII beschrieben. Das hierbei anfallende salzsaure Salz wird zweimal aus Methanol unter Zugabe von absol. Äther bis zur Trübung umgelöst. Der in mäßiger Ausbeute erhaltene Körper schmilzt bei 120—121°.

4,622 mg Sbst.: 10,095 mg CO_2, 3,490 mg H_2O.

$C_{18}H_{30}O_4NCl$ (359,70):

Ber.: C 60,05 H 8,41.
Gef.: C 59,6 H 8,5 .

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin unter Leitung des Herrn Dozenten Dr. B. Reichert ausgeführt.

Ich danke Herrn Dozenten Dr. B. Reichert für seine wertvollen Ratschläge und das meiner Arbeit entgegengebrachte große Interesse.

Ich möchte nicht verfehlen, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin, für das mir stets bewiesene Wohlwollen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 10. Dezember 1910 wurde ich, Karl Auf dem Kampe, als Sohn des Landwirts Heinrich Auf dem Kampe und seiner Ehefrau Anna, geb. Staas, in Hördinghausen, Krs. Wittlage geboren. Von meinem 6. bis 14. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule. Nach zweijähriger Privatfortbildung wurde ich Ostern 1927 in die Untersekunda der Oberrealschule zu Herford aufgenommen.

Nach bestandener Reifeprüfung Ostern 1931 wandte ich mich dem Apothekerberuf zu. Meine praktische Ausbildung erhielt ich in der Neuen Apotheke zu Lemgo. Im März 1933 legte ich die pharmazeutische Vorprüfung ab und war anschließend noch ein Jahr als Assistent in der genannten Apotheke tätig.

Mit Beginn des Sommersemesters 1934 wandte ich mich für ein halbes Jahr zum Studium der Pharmazie und Chemie nach Kiel und anschließend nach Berlin, wo ich im März 1936 die pharmazeutische Staatsprüfung und ein Jahr später, im April 1937, das chemische Verbandsexamen ablegte.

Nach Ableistung des für die Erlangung der Approbation als Apotheker vorgeschriebenen sozialen Berufslandhalbjahres im Oktober 1937 begann ich im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin meine Dissertationsarbeit, die ich im Dezember 1938 zum Abschluß brachte.